

# Hämostase, Gerinnungshemmung und Thrombozytenaggregationshemmung

## Primärhämostase

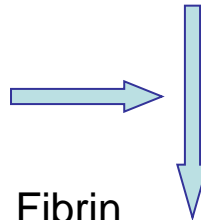
**Thrombozyten:** Adhäsion,  
Aktivierung und Aggregation

**Vasokonstriktion**

Aktivierung der  
Gerinnungskaskade

## Sekundärhämostase

Fibrinogen



Fibrin

Fibrinpolymere

Retraktion



## Fibrinolyse

Fibrin-  
bruchstücke

**Primärer hämostatischer  
Thrombus (thrombozytenreich)**

**Sekundärer hämostatischer  
Thrombus (fibrinreich)**



**Thrombozytenfunktionshemmer**

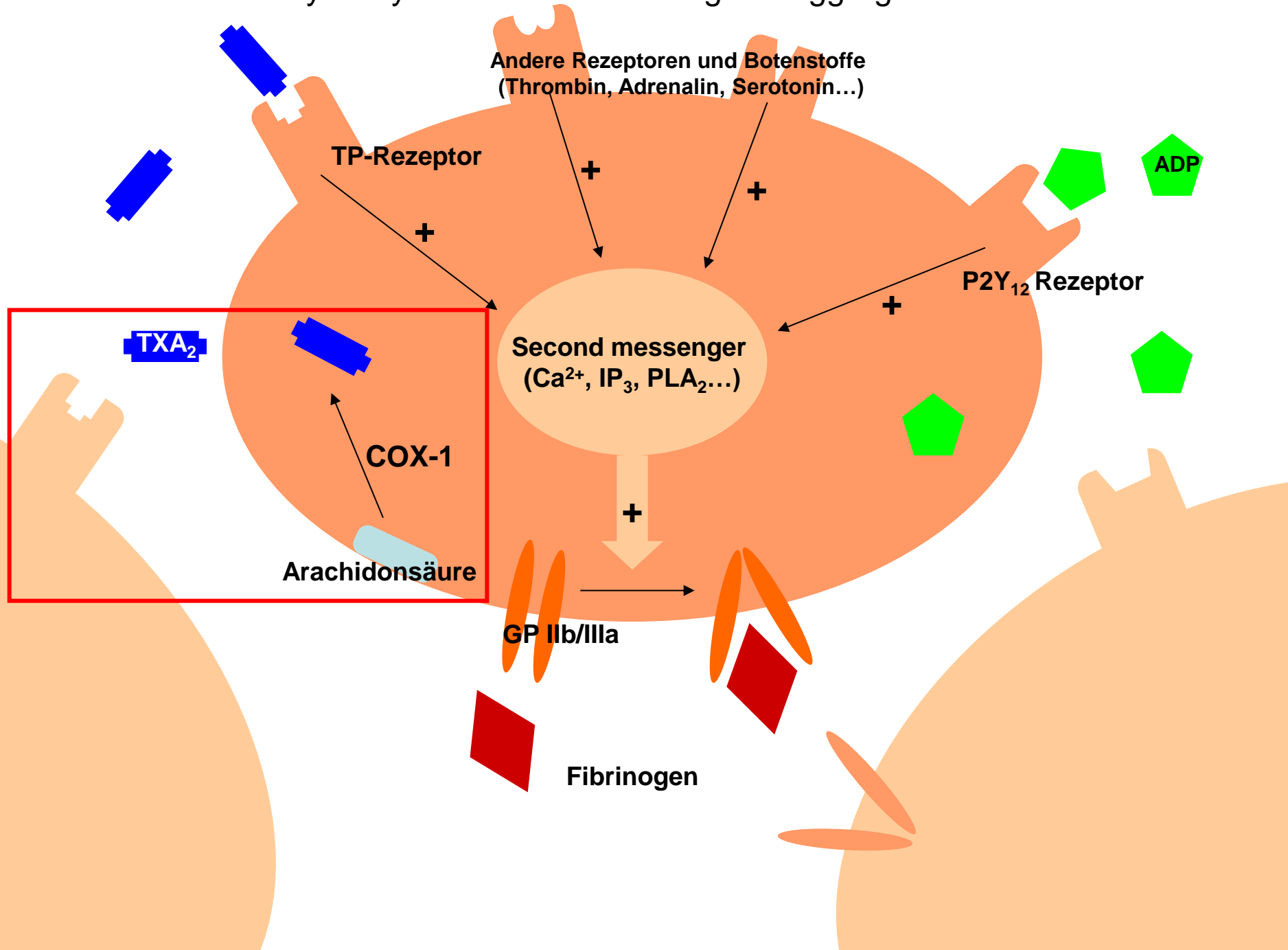


**Antikoagulantien**

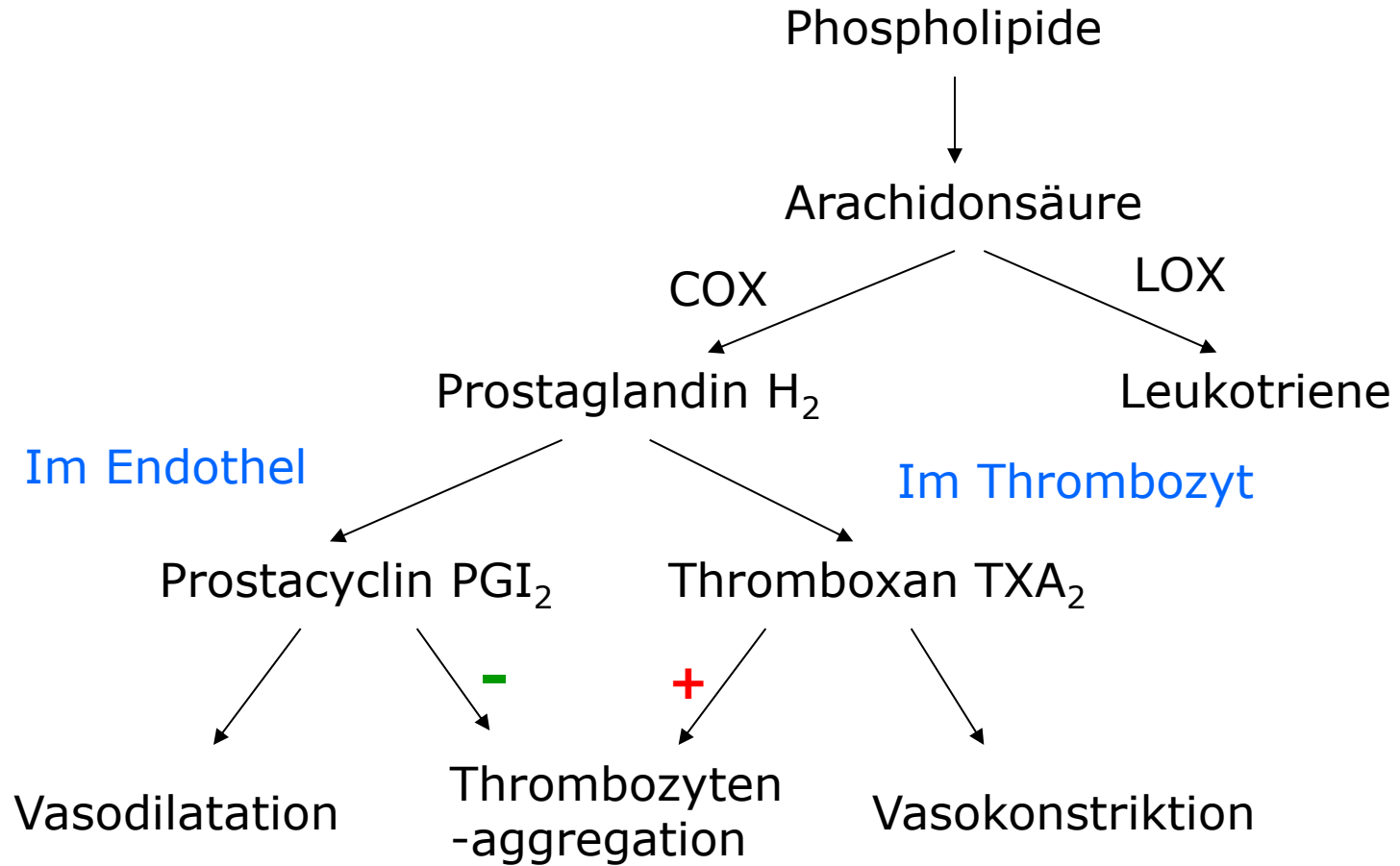


**Fibrinolytika**

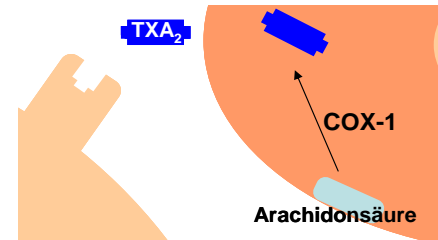
# Thrombozyt + Systeme zur Aktivierung der Aggregation



# Arachidonsäurekaskade



# Thrombozytenaggregationshemmer



- **Acetylsalicylsäure**

(niedrig dosiert: ASS, Aspirin<sup>®</sup> protect, Herz-ASS<sup>®</sup> ratiopharm)

- Wirkungsmechanismus: irreversible Hemmung durch Acetylierung der COX-1 bis zur 1. Leberpassage
  - In Thrombozyten: kein Zellkern → keine Neubildung von TXA<sub>2</sub> .
  - Im Endothel (mit Zellkern):
    - a) wenig Endothel betroffen und
    - b) Neusynthese von COX (Prostacyclin)

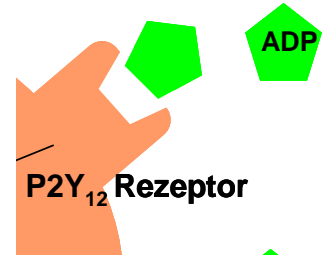
- **Acetylsalicylsäure (ASS)**

- Dosierung 30-300 mg/d oral; bzw.  
bei ACS: i.v. als Lysinsalz (Aspisol)
- Plasma-HWZ 10-15 min (Wirkung auf Thrombozyten  
aber ca. 1 Wo; ca. Lebensdauer des Thrombozyten)

**Indikation:** instabile Angina pectoris;  
Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt, Hirninfarkt,  
Bypass.

- Nebenwirkungen: Blutungsgefahr, Magen-Darm...
- Kontraindikation: Asthma, Ulcus, Cumarine!

# Thrombozytenaggregationshemmer



- **ADP-Antagonisten (P2Y<sub>12</sub>-Rez.-Blocker)**
  - Wirkungsmechanismus:  
**Blockade des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors**, keine ADP-Wirkung mehr, keine Aktivierung von GpIIb/IIIa, Quervernetzung der Thrombozyten erschwert.
  - Substanzen:
    - Irreversible Blocker:**
      - **Clopidogrel** (Iscover<sup>®</sup>, Plavix<sup>®</sup>) **Prodrug** (CYP2C19: aktiver Metabol.)  
Plasma-HWZ 2-3d, Wirkdauer wie Leben Thrombozyt.  
Dosierung (p.o.): initial 600 mg, dann 1x 75 mg/d
      - **Prasugrel** (Efient) **Prodrug**; aber kaum CYP2C19 abhängig  
Dosierung (p.o.): initial 60 mg, dann 1x 10 mg/d
    - Relativ neu: reversible Wirkung, kein Prodrug**
      - **Ticagrelor** (Brilique), Abbau durch CYP3A4,  
Dosierung (p.o.): initial 180 mg, dann 2x 90 mg/d

- ADP-Antagonisten (P2Y<sub>12</sub>-Rez.-Blocker)
  - Indikation:  
Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall. Akutes Koronarsyndrom:  
+ ASS (duale Plättchenhemmung) für 1 Jahr .
  - Nebenwirkungen:  
Neutropenie, Thrombopenie (Blutbildkontrollen!)
  - Ticagrelor: Dyspnoe

# Thrombozytenaggregationshemmer

- Glykoprotein-IIb-IIIa-Inhibitoren

- Blockade des Gp-IIb-IIIa-Rezeptors als gemeinsame Endstrecke der Aktivierungswege

- Substanzen:

- **Abciximab** (ReoPro®) Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers

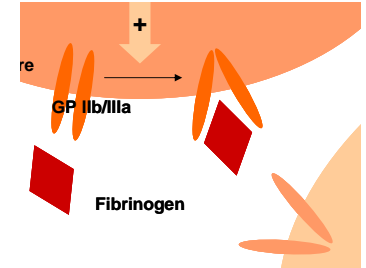
- **Eptifibatid** (Integrilin®) Cyclisches Peptid

- **Tirofiban** (Aggrastat®) Peptidomimetikum

- Zulassung nur in Kombination mit Heparin und ASS in der Intensivmedizin i.v. (initial Bolus, dann Dauerinfus.)

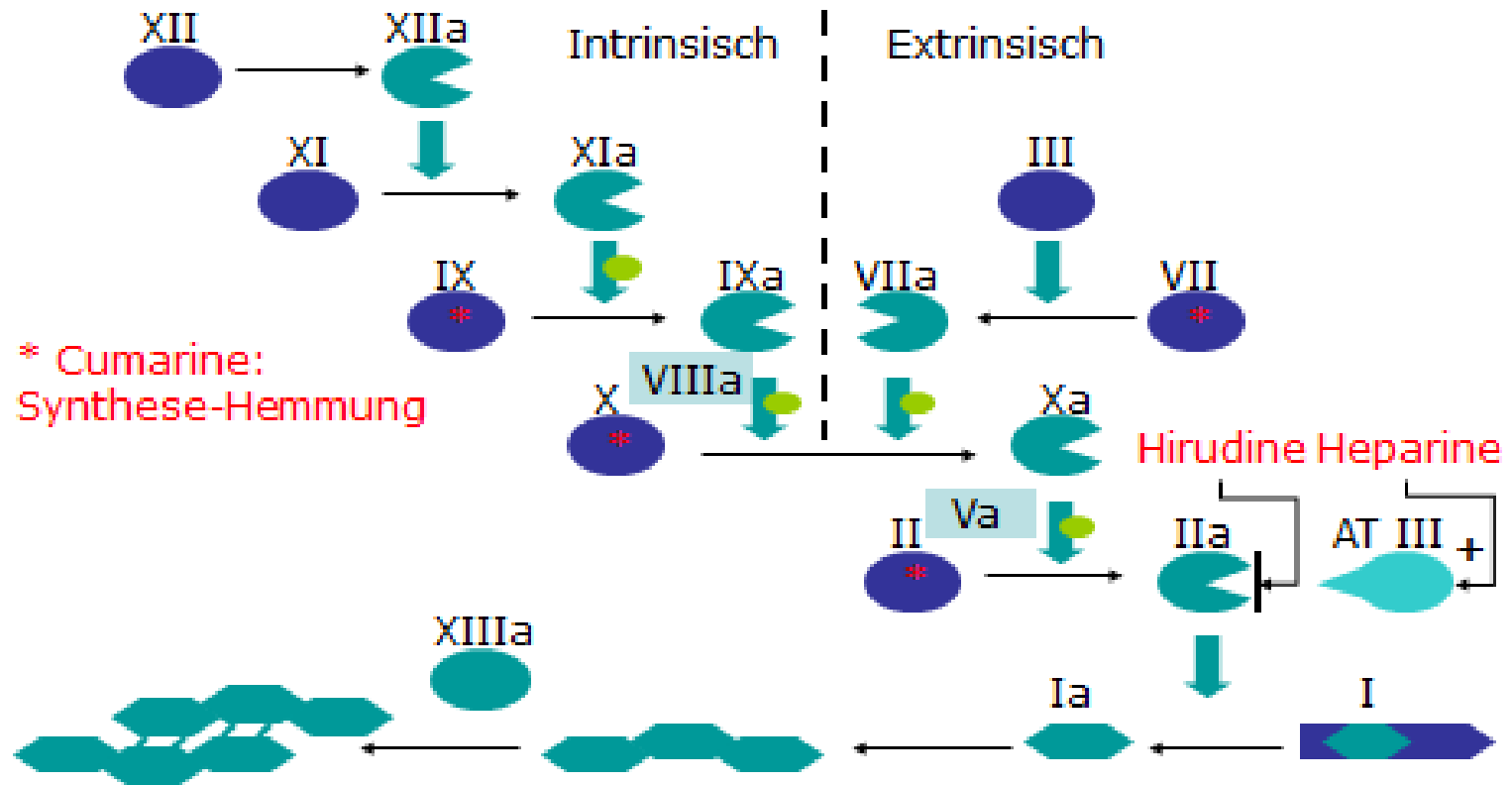
- **Indikation: bei perkutaner Koronarintervention (Stent-Implantation)**, instabiler Angina pectoris, NSTEMI

- Kontraindikation: schwere gastrointestinale Blutungen





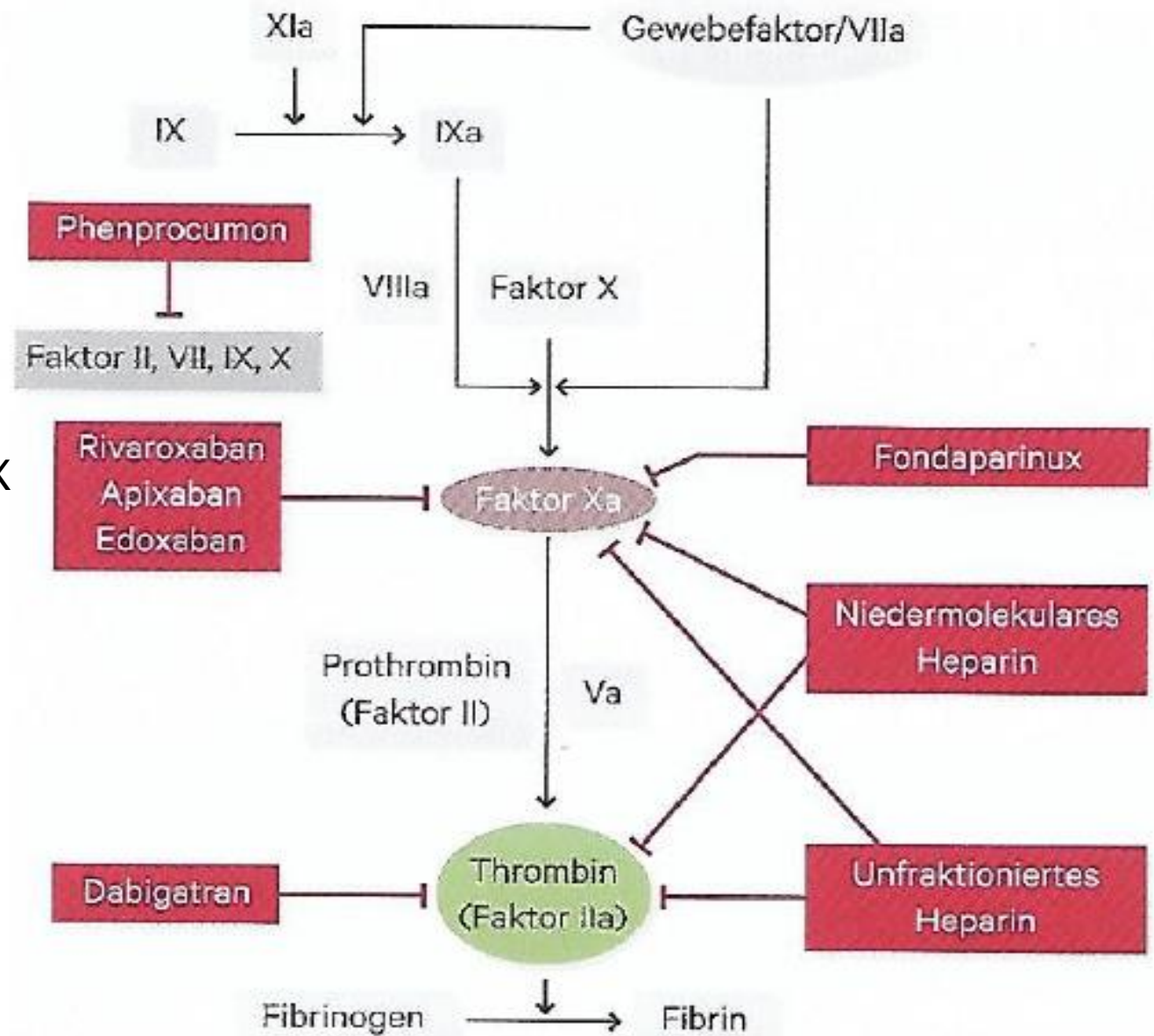
# Antikoagulantien



NMH inaktiviert vorwiegend den aktivierten Faktor Xa

UFH inaktiviert auch den aktivierten Faktor IIa = Thrombin. Dies erklärt die schnellere gerinnungs-hemmende Wirkung von UFH gegenüber NMH.

„Xabane“ → Faktor X



**Abb. 1.** Angriffspunkte der verschiedenen Antikoagulanzen

# Parenterale Antikoagulantien

- **Unfraktioniertes Heparin** (UFH)

- Ca-Heparin (Calciparin®),

- Na-Heparin (Heparin Natrium Braun®)

- **Indikation:** Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen, u.a. tiefer Venenthrombosen, Lungenembolie, nach Myocardinfarkt.
  - Thromboseprophylaxe 5.000-7500 I.E./Tag s.c.; Thrombosetherapie 5.000 I.E. i.v. als Bolus, dann 1.000 I.E./Stunde mittels Perfusor ( $\approx$  30.000 I.E./Tag)

# Parenterale Antikoagulantien

- Unfraktioniertes Heparin (UFH)
  - Wechselwirkungen mit Pharmaka, die
    - die Blutgerinnung beeinflussen
    - aus der Plasmaeiweißbindung verdrängt werden
  - Nebenwirkungen: Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT), Blutungen, Osteoporose, Haarausfall
  - Antidot: Protamin HCl (Polykation) (Protamin Valeant®)

# Parenterale Antikoagulantien

- **Niedermolekulare Heparine** (NMH) [„Parine“]
  - Certoparin (Mono-Embolex®), Dalteparin (Fragmin®), Enoxoparin (Clexane®), Nadroparin (Fraxiparin®), Reviparin (Clivarin®), Tinzaparin (Innohep®)
- **Indikation:**
  - Primärprophylaxe und Therapie venöser Thrombosen
  - Antikoagulation + Thromboseprophylaxe **in der Schwangerschaft** (ist nicht plazentagängig)
- **Nebenwirkungen und Wechselwirkungen:**  
wie bei UFH aber geringer und
- **HIT seltener**

# Nebenwirkungen und Risiken von Heparinen

- Blutungsneigung (Harnwege, GI-Trakt, intrakraniell)
- Thrombozytopenien (HIT-1): 5%, HIT-2: 0,5-1%)
- Thromboembolie (HIT-2)
- Hautjucken (häufig), Haarausfall (reversibel, selten)
- Hautnekrosen
- Leberfunktionsstörungen (geringfügig, häufig)
- Osteoporose
- **Schwangerschaft:**  
**Anwendung (NMH) bei sorgfältiger Überwachung möglich**

# Parenterale Antikoagulantien

- **Selektiver Faktor Xa-Inhibitor** (keine Vorteile!!)

Fondaparinux-Natrium (Arixtra®)

- **Indik.:** Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse
- **Nebenwirkungen:** Blutungen häufiger als bei NMH
- Protamin unwirksam! (Plasmapherese)

**Wichtig (bei HIT):**

**Danaparoid**-Natrium (Orgaran®)

Mischung von Glykosaminoglykanen; Faktor Xa Hemmung.  
Hemmt auch die HIT-Antikörper-induzierte Zellaktivierung.

**Vorteil:** Kann sowohl i.v. (therapeutisch) als auch s.c (prophylaktisch) angewendet werden!

Indik: **Alternatives Heparinoid** gegen Thrombosen **bei HIT**

- zur Prophylaxe der tiefen Venenthrombose **bei HIT**
- zur Therapie **bei HIT**

- **Hirudine**



- Direkte Faktor IIa Hemmung, unabhängig vom AT III Status
- Blutegel: Hirudo medicinalis
- **Lepirudin** (Refludan®)
- Protein aus 65 AS, rekombinant hergestellt
- Indikation: Fortführung der Gerinnungshemmung bei Patienten mit HIT II
- Kein Antidot (Hämodialyse)

## Weitere parenterale Antikoagulantien

- **Direkte Thrombin-Inhibitoren**
- Bivalirudin/Hirulog (Angiox®)
- Argatroban (Argatra®)



# Orale Antikoagulantien: Cumarine, Vitamin K-Antagonisten (VKA)

**inaktiv** II, VII, IX, X, C, S

II, VII, IX, X, C, S **aktiv**

**Glutamat**

**$\gamma$ -Carboxyglutamat**

**Vitamin K - H<sub>2</sub>**

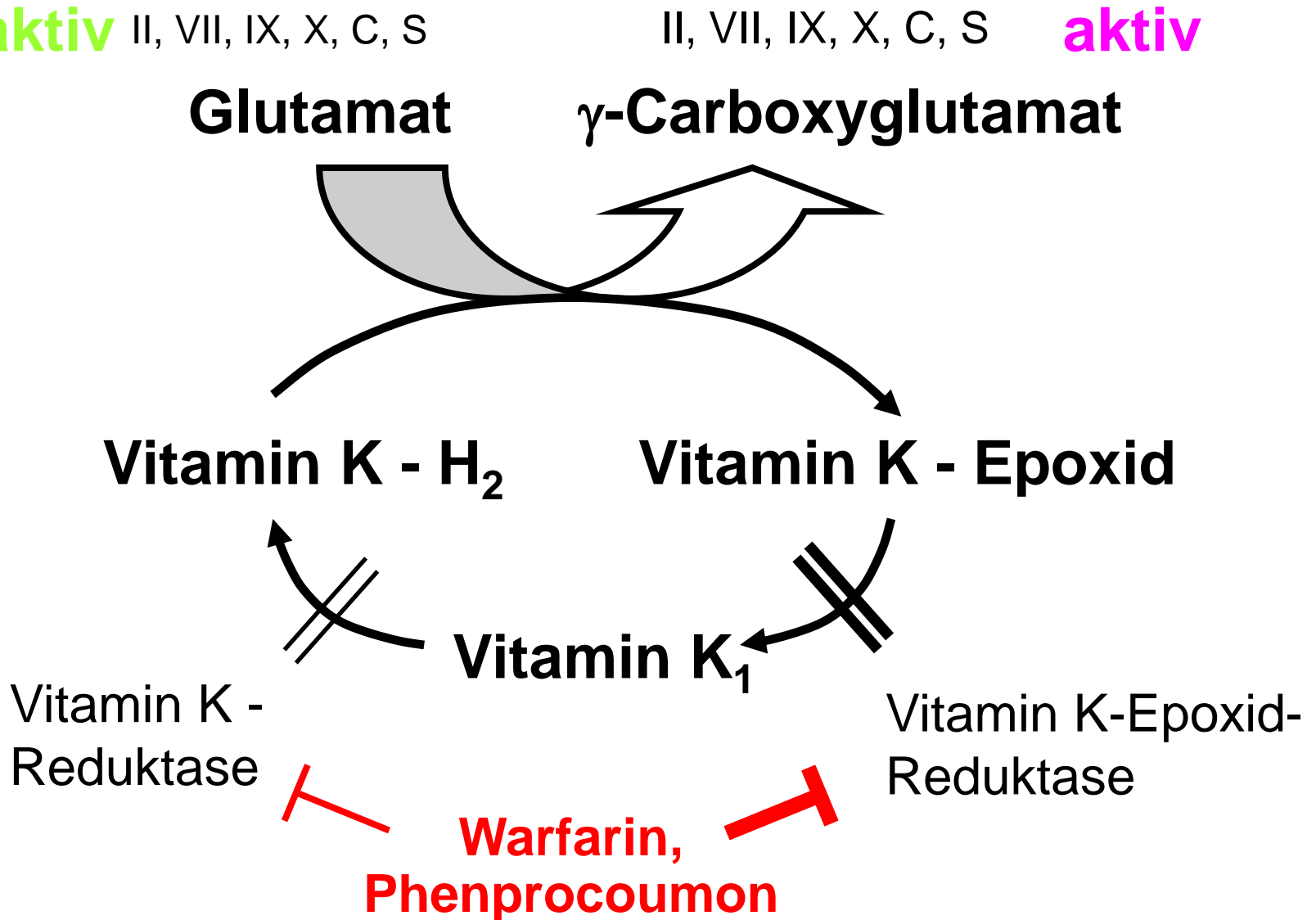
**Vitamin K - Epoxid**

**Vitamin K<sub>1</sub>**

Vitamin K -  
Reduktase

Vitamin K-Epoxid-  
Reduktase

**Warfarin,  
Phenprocoumon**



# Orale Antikoagulantien (Vit. K – Antagonisten)

- **Phenprocoumon** (Marcumar<sup>®</sup>); Warfarin (in USA)
  - **Vitamin-K-Antagonisten** („Cumarine“)
  - Hemmung der Gerinnungsfaktorsynthese (II, VII, IX, X), langsamer Wirkungseintritt
  - Individuelle Einstellung (**INR**; [früher Quick])
  - Empfindlichkeit abhängig vom Vitamin K Status (Marcumar-Diät)
  - Lange HWZ: 144 h
  - Viele Interaktionen (CYP3A4 + CYP2C9); **INR Monitoring**
  - **Indikation**: Prophylaxe und Therapie von Thrombose und Embolie
  - **Nebenwirkungen**: Blutungen, verlangsamte Heilung von Knochenbrüchen, Teratogenität, Haarausfall
  - **Antidot**: **Vitamin K** (Konaktion<sup>®</sup>)

# Orale Antikoagulantien (Vit. K – Antagonisten)

- **Phenprocoumon** (Marcumar<sup>®</sup>)
  - Wechselwirkungen:
    - Hemmung der **Resorption** durch Adsorbentien (Antazida, Aktivkohle)
    - Erhöhte **Ausscheidung** (Diuretika, Colestyramin)
    - Hohe **Plasmaeiweißbindung**: Verdrängung führt zur vorübergehenden Wirkungsverstärkung (Sulfonamide, ASS)
    - **Metabolisierung** über CYP2C9 + **Cyp3A4**!
      - Induktoren**: Barbiturate, Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut...
      - Inhibitoren**: Phenylbutazon, Azol-Antimykotika, Makrolid-Antibiotika, Cimetidin, HIV-Proteasehemmer, Grapefruitsaft...

**Neue orale Antikoagulantien (NOAKs)** ( Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) **später s.u.!**

# Fibrinolytika

**Streptokinase** (SK) [Streptase®] wirkt **indirekt**; Anwend. heute eher selten;  
wegen Antigenität: Corticosteroid-Vorinjektion

Heute „...meist nur noch „...plase“:

**Alteplase** (rTPA) [Actilyse®] **direkt**

**Reteplase** (rPA) [Rapilysin®] **direkt**

**Tenecteplase** (TNK-tPA) [Metalyse®] **direkt** (lange Halbwertszeit!)

	Dosierung	Heparin- Begleittherapie
Streptokinase (SK)	1,5 Mio U über 30 - 60 Min.	<u>Keine Initialgabe</u> Heparin 24 bis 48 h
Alteplase (rtPA)	15 mg i.v.-Bolus 0,75 mg/kg über 30 Min., dann 0,5 mg/kg über 60 Min. i.v. Gesamtdosis ≤ 100 mg	i.v.-Bolus: 60 U/kg, max. 4.000 U i.v.-Infusion: 12 U/kg/h über 48 h max. 1000 U/h Ziel aPTT: 50 - 75 Sek.
Reteplase (rPA)	10 U und 10 U i.v.-Bolus im Abstand von 30 Min.	i.v.-Bolus: 60 U/kg, max. 5.000 U i.v. Infusion: 12 U/kg/h über 48 h max. 1000 U/h Ziel aPTT: 50 - 75 Sek.
<u>Tenecteplase</u> (TNK-tPA)	i.v.-Bolus 30 mg bei KG von < 60 kg 35 mg bei KG von 60 bis < 70 kg 40 mg bei KG von 70 bis < 80 kg 45 mg bei KG von 80 bis < 90 kg	i.v.-Bolus: 60 U/kg, max. 5.000 U i.v.-Infusion: 12 U/kg/h über 48 h max. 1000 U/h Ziel aPTT: 50 - 75 Sek.

# Welche Therapie bei welcher Indikation

	Heparine	Cumarine	TAH	Fibrinolytika
Venöse Thrombosen und Lungenembolie, Prophylaxe	In niedrigen Dosen s.c.	Bei Heparin Kontraindikation sinnvoll	Ungenügende Wirksamkeit	
Venöse Thrombosen und Lungenembolie, Therapie	Dauerinfusion, dann s.c.	Oral im Anschluß an Heparin-gabe		
Lungenembolie	Bolus, dann Dauerinfusion			Lungenperfusion, pulmonaler Widerstand
Arterielle Thrombose und Embolien	In Kombination			
KHK	Akute Komedikation	Effektive Prävention	Konsequente Sekundär-prophylaxe	Akute, schnelle Reperfusion
Cerebrale Durchblutungs-Störungen	Nur nach Ausschluss cerebraler Blutungen		ASS oder Ticlopidin	
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	Bolus, dann Dauerinfusion	Sekundär-prophylaxe	Sekundär-prophylaxe	Ggf. zusätzlich

TAH: Thrombozyten-Aggregations-Hemmer

# Neue bzw. direkte orale Antikoagulantien (NAOKs/DOAKs)

- **Dabigatran** (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim)  
inhibiert Thrombin (**Faktor IIa**), Dosis: 2 × 110 mg oder 2 × 150 mg/Tag
- **Apixaban** (Eliquis®, Pfizer)  
inhibiert **Faktor Xa**, Dosis: 2 × 5 mg/Tag
- **Rivaroxaban** (Xarelto®, Bayer)  
inhibiert **Faktor Xa**, Dosis: 1 × 20 mg/Tag,  
bei Creatinin-Clearance von 30–50: 1 × 15 mg/Tag

## Phase-III Studien (Zulassungsstudien):

RE-LY = Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy with **Dabigatran** Etexilate. NEJM 2009; 361: 1136–51.

ARISTOTLE = **Apixaban** for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation. NEJM 2011; 365: 981–92.

ROCKET-AF = Stroke Prevention Using the Oral Direct Factor Xa Inhibitor **Rivaroxaban** Compared With Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. NEJM 2011; 365: 883–91.

Relativ neu:

- **Edoxaban** (Lixiana®, Daiichi-Sankyo) inhibiert **Faktor Xa**; 1 × 60 mg/Tag

## Vorteil:

- fixe Tagesdosis (oral)
- kein Blutgerinnungs-Monitoring nötig

**Nachteil:** bisher ist nur für Dabigatran ein Antidot verfügbar!

Demnächst aber auch für die anderen drei!

# Dabigatran (Pradaxa):

- erstes peroral bioverfügbares Antikoagulans
- direkter Thrombin(Faktor IIa)-Inhibitor
- feste Tagesdosis
- Gerinnungsmonitoring ist nicht erforderlich

Bioverfügbarkeit: 6%, HWZ: 12-17h, Elimination: ca. 80% renal,

Interaktionen: PPI reduzieren um ca. 30% Bioverfügbarkeit; P-Glykoprotein

## Indikation:

Zur Verhinderung einer venösen Blutgerinnsel-Bildung bei Erwachsenen, die ein neues Hüft- oder Kniegelenk erhalten haben (VTE-Prävention).

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern und Schlaganfallrisiko.

Erstdosis (110 mg) 1-4 Std. nach der OP, Tage danach 220 mg (= 2 Kaps.). Zur Primärprävention von venösen Thromboembolien (VTE) nach Kniegelenkersatz für 10 Tage, nach Hüftgelenkersatz 28 bis 35 Tage.

## Nebenwirkungen:

Blutungen (bei etwa 14 %, schwer < 2 %)

Kontraindikation: schwere Niereninsuffizienz, akute Blutungen, beeinträchtigte Leberfunktion und gleichzeitiger Einnahme von Chinidin.

## **Dabigatran** (Pradaxa)

- wird zu **80 Prozent über die Nieren** ausgeschieden
- es kumuliert bei einer Niereninsuffizienz

Daher:

- bei älteren Patienten **vor der Erstverschreibung die Nierenfunktion bestimmen**
- bei älteren sowie leicht niereninsuffizienten Patienten die **Nierenfunktion regelmäßig kontrollieren.**

## Therapie von Blutungen:

**Alle bedrohlichen Blutungen** durch NOAKs (bis auf Edoxaban [Lixiana])  
**können heute mit Hilfe spezifischer Antidots antagonisiert werden.**

**Antidot gegen Dabigatran** (Pradaxa): **Idarucizumab** (Praxbind® ; ein Antikörper geg. Dabigatran). Gerinnungshemmung wird in wenigen Min. aufgehoben.

**Antidot gegen „Xabane“ Rivaroxaban** (Xarelto®) und **Apixaban** (Eliquis®):  
**Andexanet alfa** (ONDEXXYA); ein rekombinanter, modifizierter, enzymatisch-inaktiver Faktor Xa, der die Wirkung der Faktor-Xa-Inhibitoren aufhebt.  
Noch nicht zugelassen für Edoxaban (Lixiana).

Bisher waren Blutungen nur unspezifisch therapierbar, z.B. durch Gabe von FFP (fresh frozen plasma) oder Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSP).



# Rivaroxaban (Xarelto)

**Direkter**, peroral applizierbarer **Faktor-Xa-Inhibitor**

Bioverfügbarkeit: ca. 70%, HWZ: 5-13h, Elimination: ca. 30% renal (Rest hepatisch),

Interaktionen: CYP3A4\*, (P-Glykoprotein)

## Indikation :

Prophylaxe venöser Thrombosen und Embolien (**venöse Thromboembolie**, VTE) bei Patienten mit Hüftgelenks- oder Kniegelenkserersatz, zur **Prävention von ischämischen Schlaganfällen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern** und zur Akut- und Langzeitbehandlung von Patienten mit tiefen **Beinvenenthrombosen und Lungenembolien**. Dosierung: 1x tgl. 10 mg

**Zusätzliche Ind.:** 2x 2,5 mg/d zusätzlich zu ASS zur „Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse **bei** erwachsenen Patienten mit **KHK oder** symptomatischer **pAVK** und einem **hohen Risiko für ischämische Ereignisse**.

**Dosisanpassung (wegen** Alter, Körpergewicht und Geschlecht) **nicht nötig!**

(auch nicht bei einer leichten oder mittelschweren Nierenfunktionsstörung)

**Monitoring** der Gerinnungsparameter, Thrombozytenzählungen **nicht nötig!**

**Cave** (erhöhtes Blutungsrisiko) bei gleichzeitiger Behandlung mit

- nicht-steroidalen Antirheumatika,
- Thrombozytenaggregationshemmern (ASS), anderen Antikoagulanzen

**\*Interaktion:** Wirkung↑ bei CYP3A4-Inhibitoren (Azol-Antimykotika, Ritonavir)

Wirkung↓ bei CYP3A4-Induktoren (Carbamazepin, Rifampicin, Joh.-Kraut)

## **Apixaban** (Eliquis)

**Wirkmechanismus:** direkte Faktor Xa-Hemmung (wie Rivaroxaban)

Reduziert die Spaltung von Prothrombin zu Thrombin und damit die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin. Hemmt sowohl freien als auch in Thromben gebundenen Faktor Xa sowie das Enzym Prothrombinase.

Wirkt nicht direkt auf die Thrombozytenaggregation, hemmt aber indirekt auch die durch Thrombin induzierte Aggregation.

**Bioverfügbarkeit:** 50%, HWZ: 9-14h, Elimination: ca. 25% renal (Rest hepatisch),

**Interaktionen:** CYP3A4, P-Glykoprotein

### **Indikation:**

Zur akuten Behandlung einer **Venenthrombose** oder **Lungenembolie** (2x 10 mg/d); nach sieben Tagen Reduktion auf 2x 5mg/d (bis zu 6 Monate).

Zur **Langzeit-Prophylaxe** 2x 2,5 mg/d

Dosis = unabhängig von Alter, Geschlecht, Körpergewicht oder leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz

**Nebenwirkungen:** Blutungen (Anämie, Blutergüsse und Übelkeit)

**Interaktion:** Wirkung↑ bei CYP3A4-Inhibitoren (Azol-Antimykotika, Ritonavir)

Wirkung↓ bei CYP3A4-Induktoren (Carbamazepin, Rifampicin, Joh.-Kraut)

**Edoxaban (Lixiana) = 4. direktes orales Antikoagulans**

# Edoxaban (Lixiana)

**Wirkmechanismus:** direkte Faktor Xa Hemmung (wie Rivaroxaban)

Bioverfügbarkeit: 60%, HWZ: 9-11h, Elimination: ca. 50% renal (Rest hepatisch),

Interaktionen: P-Glykoprotein\*

## **Indikation:**

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern (nvVHF) und mindestens einem Risikofaktor (z.B. Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Alter über 75 Jahren oder Diabetes mellitus). Zusätzlich zur Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe rezidivierender TVT und LE.

**Nebenwirkungen:** Blutungen (Anämie, Blutergüsse und Übelkeit)

**Interaktion:** weniger Interaktionen als die anderen NOAKs, da es kaum durch CYP3A4/5 metabolisiert wird.

\*Wie auch die anderen NOAKs ist Edoxaban ein Substrat des Efflux-Transporters p-Glykoprotein (p-gp), d.h. die Bioverfügbarkeit und damit die Wirkung wird durch p-gp-Inhibitoren (wie Ciclosporin, Erythromycin oder Ketoconazol) verstärkt (Dosisreduktion!)

# Indikation der oralen Antikoagulantien (NOAKs):

- größte kardiologische Indikation = **Vorhofflimmern**

Statistisch >5% der 70-Jährigen und >10% der über 80-Jährigen betroffen!

Wesentliche **Komplikation des Vorhofflimmerns**:

Thromboembolie, speziell ischämischer **Schlaganfall**.

Indikation bei Vorhofflimmern ist vom individuellen **Schlaganfallrisiko** abhängig, das z.B. mit Hilfe eines einfachen Scores (**CHADS2-Score**) bestimmt werden kann.

**CHADS2-Score** beinhaltet die Parameter Punkte

- Herzinsuffizienz (**C**ongestive heart failure) 1
- **H**ypertonie 1
- **A**lter > 75 Jahre 1
- **D**iabetes 1
- vorangegangener **S**chlaganfall (Stroke) oder TIA 2

CHADS <sub>2</sub> Score	Schlaganfallrisiko in %
0	1.9
1	2.8
2	4.0
3	5.9
4	8.5
5	12.5
6	18.2

Früher war nur Phenprocoumon (Marcumar) hierfür zugelassen!

**Marcumar** reduziert die Schlaganfallrate in entsprechenden Risikogruppen um 67 Prozent und die Letalität um 26 Prozent (Ann Intern Med. 2007; 146: 857–67)

Die direkten oralen Antikoagulantien erwiesen sich in Phase-III Studien als gleichwertig!

**Tab. 1.** Zugelassene Indikationen<sup>1</sup> und Zulassungsjahr der DOAK

Indikation	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>VTE-Prophylaxe</b> Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz (Hüft-TEP, Knie-TEP)	2008	2008	2011	
<b>SPAF</b> Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) <sup>2</sup>	2011	2011	2012	2015
<b>VTE-Therapie</b> Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE	2014	2011 <sup>3</sup>	2014	2015
<b>ACS</b> Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern <i>in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder mit ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin</i>		2013		
<b>KHK und pAVK</b> Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei koronarer Herzerkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse <i>in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS)</i>		2018		

<sup>1</sup> In der EU zugelassene Indikationen; bislang ausschließlich für erwachsene Patienten

<sup>2</sup> Die orale Antikoagulation ist nur indiziert bei Patienten, die einen oder mehrere Risikofaktoren haben, d. h. bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score  $\geq 2$  (siehe **Infokasten**) und nach Abwägung auch bei Männern und Frauen mit nur einem Risikofaktor [53].

<sup>3</sup> Zulassung für die Lungenembolie-Therapie erst 2012



**TABELLE 1****„Alte“ orale Antikoagulantien (Vitamin-K-Antagonisten) versus „neue“ (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban)**

	„Alte“	„Neue“
Prophylaxe von Schlaganfall/Embolie/Tod	Wirkung gut	Nicht unterlegen, teilweise sogar besser
Komplikationen, insbesondere Blutung	bekannt und vertretbar	Nicht unterlegen, bezüglich intrakranieller Blutungen in allen Studien überlegen
Dosierung	Variabel	Konstant
Onset/Offset	Langsam	Schnell(er)
Bridging	i. d. R. notwendig	i. d. R. nicht notwendig
Monitoring	Notwendig	Nicht notwendig
Medikamenten-Interaktionen	Hoch	Niedrig(er)
Nahrungs-Interaktionen	Bedeutsam	Nicht bedeutsam
Antidot	Vit K	Nicht vorhanden <b>Heute ja</b>
Langjährige Erfahrung	+++	–
Kosten	+	++++

Quelle: Vortrag Priv.-Doz. Dr. med. Ady Osterspey, DGK-Herbsttagung, 6.10.2011 in Düsseldorf



	Merkmal	Punkte
C	Herzinsuffizienz ( <i>engl. Congestive heart failure</i> )	1
H	Hypertension: arterieller Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg oder medikamentöse Behandlung	1
A	Alter $\geq 75$ Jahre	1
D	Diabetes mellitus	1
S <sub>2</sub>	Früherer Schlaganfall ( <i>Stroke</i> ) oder TIA oder Thrombembolie	2

CHADS <sub>2</sub> Score	Schlaganfallrisiko in %
0	1.9
1	2.8
2	4.0
3	5.9
4	8.5
5	12.5
6	18.2

	Merkmal	Punkte
C	Herzinsuffizienz ( <i>engl. Congestive heart failure</i> )	1
H	Hypertension	1
A <sub>2</sub>	Alter $\geq 75$ Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S <sub>2</sub>	Früherer Schlaganfall, TIA oder Thrombembolie	2
V	Vaskuläre Erkrankungen wie PAVK oder Herzinfarkt	1
A	Alter 65–74 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht ( <i>engl. Sex category</i> )	1

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Score	Schlaganfallrisiko in %
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2



# Bridging bei einer Pause der oralen Antikoagulation mit VKA??

Vorhofflimmern. Pausieren/Überbrücken einer Prophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten vor operativen Eingriffen (in Anlehnung an einen Expertenkonsens des American College of Cardiology; vgl. 2)

		Periprozedurales Blutungsrisiko*		
		niedrig	mittel	hoch
Thromboembolierisiko**	niedrig	OAK-Pause nicht erforderlich	OAK-Pause, aber <u>ohne</u> Bridging	
	mittel		OAK-Pause <u>eher ohne</u> Bridging; bei Z.n. TE: <u>eher mit</u> Bridging***	
	hoch		OAK-Pause <u>mit</u> Bridging***	OAK-Pause <u>eher mit</u> Bridging***

Die Empfehlungen gelten nur für eine OAK mit Vitamin-K-Antagonisten bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und elektiven Prozeduren. Bei NOAK: grundsätzlich Pause ohne Bridging (Ausnahme: siehe Text)

\* = unter Berücksichtigung prozeduraler und patientenseltiger Risikofaktoren (siehe Text)

\*\* = **niedrig**: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1-4 und bisher keine TE

**mittel**: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 5-6 oder Z.n. TE > 3 Monate

**hoch**: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 7 oder Z.n. TE < 3 Monate

\*\*\* = Enoxaparin 1 mg/kg 2x tgl. oder Dalteparin 100 IU/kg 2x tgl. oder UFH i.v. therapeutisch nach aPTT.

OAK = orale Antikoagulation; NOAK = neue orale Antikoagulanzen; TE = Thromboembolie; UFH = unfractioniertes Heparin;

aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit